

## 32. Synthese von (–)-(R)-Nephtenol und (–)-(R)-Cembren A

von Rudolf Schwabe<sup>1)</sup>, Imre Farkas<sup>2)</sup> und Hanspeter Pfander\*

Institut für organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(20.XI.87)

### Synthesis of (–)-(R)-Nephtenol and (–)-(R)-Cembren A

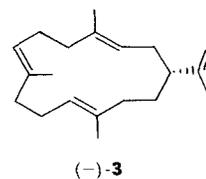
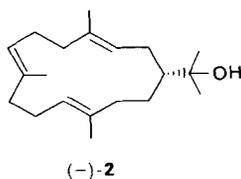
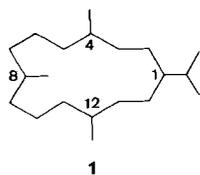
Starting from L-serine, (–)-(R)-nephtenol ((–)-2) and (–)-(R)-cembren A ((–)-3) were synthesized.

**Einleitung.** – Cembranoide<sup>3)</sup> sind eine Gruppe von Diterpenen, deren Strukturen formal von Cembran (**1**), einer in der Natur bisher nicht gefundenen Verbindung, abgeleitet werden können. Sie wurden aus Pflanzen wie u. a. Tabak und Koniferen und aus Termiten isoliert. Die weitaus reichste Quelle für Cembranoide sind jedoch die Invertebraten, insbesondere die pazifischen Weichkorallen und die karibischen Hornkorallen, aus denen bisher über 50 verschiedene Verbindungen mit einer grossen strukturellen Vielfalt isoliert wurden.

Die Funktion der Cembranoide in der Natur ist noch weitgehend ungeklärt. Immerhin bestehen Hinweise, dass sie bei den Koniferen als Wachstumsinhibitoren [2], bei den Korallen als Abwehrstoffe gegen Raubfische [3] und bei den Termiten als Weg-Pheromon wirken [4]. Zudem wird einigen Cembranoiden Antitumor-Aktivität zugeschrieben [5].

Wegen der besonderen Struktur und der biologischen Aktivität ist das Interesse an der Synthese von Cembranoiden in den letzten Jahren ständig gewachsen. Dabei wurden für die Bildung des 14gliedrigen C-Ringes verschiedene Wege eingeschlagen: Die Bildung des Ringes gelang u. a. mit Hilfe der Ni(CO)<sub>4</sub>-induzierten Verknüpfung eines offenkettigen Dibromides [6] und durch anionisch [7] wie auch durch kationisch [8] induzierte Cyclisierungen. Andere Arbeiten berichten von einer Cyclisierung mittels *Horner-Emmons*-Reaktion [9], Bildung des C-Ringes mittels wiederholter *Cope*-Umlagerungen [10] oder durch 2,3-*Wittig*-Umlagerung [11].

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Synthese von optisch aktiven Carotinoiden haben wir darauf hingewiesen, dass uns gewisse Bausteine zur Synthese von Cembranoiden in



<sup>1)</sup> Teil der Dissertation von R. Schwabe.

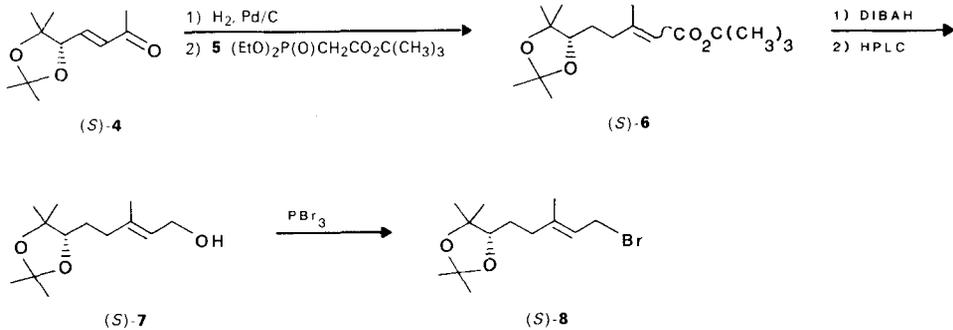
<sup>2)</sup> Teil der Dissertation von I. Farkas.

<sup>3)</sup> Für eine Übersicht s. [1].

optisch aktiver Form geeignet erscheinen [12]. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthesen von (–)-(R)-Nephtenol ((–)-2), einem aus pazifischen Weichkorallen isolierten Cembranoid [13], und (–)-(R)-Cembren A ((–)-3), einem Weg-Pheromon der Termiten [4], wobei wir im wesentlichen dem in [7] aufgezeigten Syntheseweg folgten.

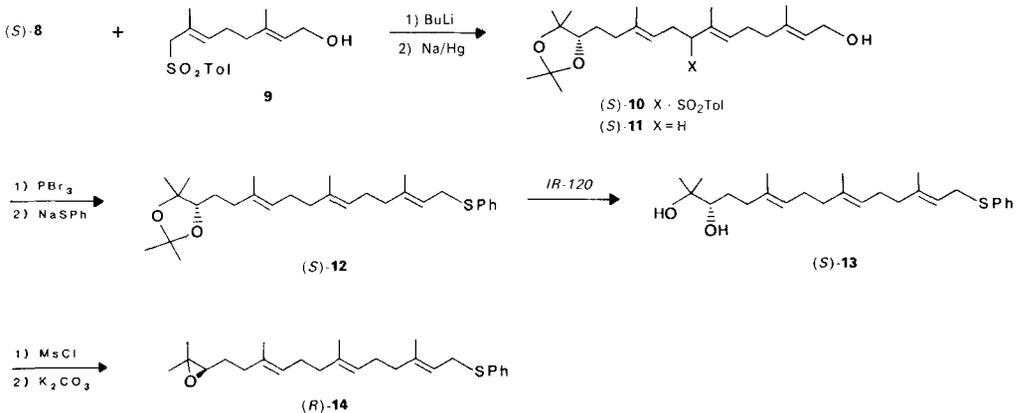
**Resultate und Diskussion.** – Ausgehend von L-Serin wurde, wie in [12] beschrieben, die Verbindung (S)-4 hergestellt. Nach Hydrierung (H<sub>2</sub>, Pd/C) der Doppelbindung wurde das resultierende Keton mit dem Horner-Reagens 5 [14] in trockenem THF, mit NaH als Base, zum Ester (S)-6 umgesetzt, welcher anschliessend mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) zum Alkohol (S)-7 reduziert wurde (Schema 1). Mittels präp. HPLC konnte der (Z)-Anteil (20%) abgetrennt werden. Die Behandlung von (S)-7 mit PBr<sub>3</sub> in Petroether ergab das Bromid (S)-8 (17% Ausbeute bzgl. L-Serin).

Schema 1



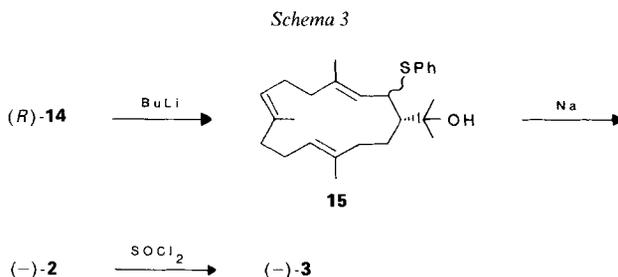
Durch Kupplung von (S)-8 mit Sulfon 9 [15] in Gegenwart von BuLi wurde (S)-10 in 81% Ausbeute erhalten (Schema 2). Anschliessende Reduktion mit 5% Na/Hg in siedendem EtOH ergab den Alkohol (S)-11 (90%). Nach Bromierung mit PBr<sub>3</sub> in Petroether wurde mit Natrium-thiophenolat zu (S)-12 (80%) umgesetzt, welches mit dem stark sauren Ionenaustauscher Amberlite IR-120 in Ethylenglycol/Dimethoxyethan 2:1 bei 60°

Schema 2



Diol (*S*)-**13** (91%) ergab (*Schema 2*). Nach Mesylierung der sekundären OH-Gruppe mit MsCl in Pyridin wurde mit  $K_2CO_3$  in MeOH zum Epoxid (*R*)-**14** (32%) umgesetzt.

Nach Anwendung der von *Itô* beschriebenen Cyclisierungsmethode [7] [16] wurde ausgehend von (*R*)-**14** die Verbindung **15** in 27% Ausbeute erhalten (*Schema 3*). Die Phenylthio-Gruppe wurde durch Reaktion mit Na in *t*-BuOH bei 90° gespalten, worauf



nach präparativer HPLC-Reinigung (–)(*R*)-Nephtenol ((–)-**2**; 55%) erhalten wurde. Durch Elimination von  $H_2O$  mit  $SOCl_2$  in Pyridin wurde (–)(*R*)-Cembren A ((–)-**3**; 45%) gewonnen. Die physikalischen Daten der synthetischen Cembranoide stimmen mit denjenigen der isolierten Verbindungen überein.

Durch die erste Synthese der beiden Cembranoide (–)-Nephtenol und (–)-Cembren A in optisch aktiver Form ausgehend von L-Serin konnte die Richtigkeit der durch Abbau bereits bewiesenen absoluten Konformation am C(1) bestätigt werden.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für finanzielle Unterstützung.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [12]. Ausserdem oder abweichend davon: DC: Merck-DC-Fertigplatten, Kieselgel 60  $F_{254}$ -Flash-Chromatographie (FC): Merck-Kieselgel 60 (0,040–0,063 mm). HPLC: Stahlsäulen 23 × 250 mm, Kieselgel 7  $\mu\text{m}$ ; Pumpe Altex 100 A mit präp. Kopf; LDC Refracto-Monitor; Schreiber: Tarkan W + W 600. Schmp.: Apparatur nach Tottoli Mod. 510 (Büchi); korrigiert.  $^1\text{H-NMR}$ : EM 360L (Varian) bei 60 MHz; AM 400 (Bruker-Spektroskopie) bei 400 MHz.  $^{13}\text{C-NMR}$ : XL-100 (Varian) bei 25,4 MHz; AM 400 (Bruker-Spektroskopie) bei 100,61 MHz.

(4'*S*,3*E/Z*)-4-(2',2',5',5'-Tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-3-buten-2-on((*S*)-**4**) wurde aus L-Serin gemäss [12] hergestellt. Spektroskopische Daten: mit [12] in Übereinstimmung.

(4'*S*)-4-(2',2',5',5'-Tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)butan-2-on. Eine Lsg. von 13,3 g (67,2 mmol) (*S*)-**4** in 200 ml abs. EtOH wurde mit 2 g 10% Pd/C versetzt und 1 h bei RT. unter  $H_2$  gehalten. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators über Celite wurde gut mit Hexan nachgewaschen und das Lsgm.-Gemisch eingedampft. FC (Hexan/AcOEt 3:1) ergab 12,7 g (94%) farblose Flüssigkeit.  $[\alpha]_D^{25} - 10,4^\circ$  ( $c = 0,91$ ,  $CHCl_3$ ). Spektroskopische Daten: mit [18] übereinstimmend.

(4'*S*,2*E/Z*)-3-Methyl-5-(2',2',5',5'-tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-2-pentencarbonsäure-(tert-butyl)ester ((*S*)-**6**). Zu einer Suspension von 2,9 g (96,4 mmol) NaH (80% in Mineralöl; mit Hexan gewaschen) in 100 ml trockenem THF wurden bei RT. unter Rühren 20,0 g (79,3 mmol) (Diethoxyphosphoryl)essigsäure-(tert-butyl)ester (**5**) in 35 ml trockenem THF zugetropft. Nach 2 h Rühren wurde die Lsg. tropfenweise mit 9,8 g (49 mmol)  $C_8$ -Keton in 35 ml trockenem THF versetzt und über Nacht (16 h) bei RT. gerührt. Dann wurde das THF

grösstenteils abgedampft, der Rückstand in *ca.* 100 ml Eis/ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. aufgenommen und 3mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigte org. Phase wurde mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. FC (Hexan/ $\text{Et}_2\text{O}$  1:1) ergab 13,02 g (89%) farbloses, gut riechendes (S)-6 als (E/Z)-Gemisch. IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 2980s, 2930m, 2860w, 1695s, 1640m, 1450w, 1380m, 1370s, 1200s, 1145s, 1100m, 1010w, 1000w, 910w, 865w, 850w.  $^1\text{H-NMR}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,09, 1,24 (2s, 2  $\text{CH}_3\text{-C}(5'')$ ); 1,33, 1,40 (2s, 2  $\text{CH}_3\text{-C}(2'')$ ); 1,48 (s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 1,20–1,75 (m, 2 H–C(5)); 2,14 (s,  $\text{CH}_3\text{-C}(3)$ ); 2,10–2,45 (m, 2 H–C(4)); 3,55–3,73 (m, H–C(4'')); 5,60 (s, H–C(2)). MS: 283 (33,  $M^+ - 15$ ), 240 (4), 227 (8), 209 (4), 184 (67), 167 (100), 149 (16), 142 (22), 139 (20), 126 (25), 121 (43), 113 (11), 100 (17), 95 (30), 85 (45), 81 (44), 71 (43), 59 (61), 57 (91), 43 (58).

(4'S,2E)-3-Methyl-5-(2',2'',5'',5'-tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-2-penten-1-ol ((S)-7). Zu einer auf  $-10^\circ$  gekühlten Lsg. von 100 ml (80 mmol) DIBAH (0,8M in Hexan) wurden unter Rühren langsam 10,0 g (33,6 mmol) (S)-6 getropft. Nach 1 h wurde mit einigen ml 5% NaOH-Lsg. bei RT. hydrolysiert und 30 min weitergerührt. Das Gemisch wurde darauf über *Celite*/ $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gefiltert und eingedampft. FC (Hexan/ $\text{AcOEt}$  1:1) ergab 6,96 g (91%) (S)-7 als farblose Flüssigkeit. Der (Z)-Anteil wurde mittels präp. HPLC (Silicagel 7  $\mu\text{m}$ ,  $23 \times 250$  mm, Hexan/ $\text{AcOEt}$  4:3) abgetrennt.  $[\alpha]_D^{25} = +5,98^\circ$  ( $c = 1,12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Spektroskopische Daten: mit [19] in Übereinstimmung.

(4'S,2E)-1-Brom-3-methyl-5-(2',2'',5'',5'-tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-2-penten ((S)-8). Zu einer Lsg. von 4,45 g (16,5 mmol)  $\text{PBr}_3$  und 0,5 ml Pyridin in 130 ml Petrolether wurden bei  $-10^\circ$  unter Rühren innert 15 min 8,9 g (39,2 mmol) (S)-7 in 20 ml Petrolether getropft und 1,5 h bei  $0^\circ$  gerührt. Dann wurden 40 ml Eis/ $\text{H}_2\text{O}$  zum Gemisch gegeben und die org. Phase abgetrennt. Die  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase wurde 3mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die vereinigte org. Phase 1mal mit 2N HCl, 2mal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und 1mal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand (9,05 g (79,7%) gelbe Flüssigkeit) wurde ohne Reinigung möglichst rasch weiterverwendet.

(8RS,4'S,all-E)-3,7,11-Trimethyl-13-(2',2'',5'',5'-tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-8-(p-toluolsulfonyl)-2,6,10-tridecatrien-1-ol ((S)-10) wurde gemäss [15] hergestellt. Ausbeute nach Reinigung 81%, farblose Flüssigkeit. IR (Film): 3600–3100w, 2980m, 2930m, 2860m, 1600w, 1445w, 1370m, 1310m, 1300m, 1285m, 1215m, 1200m, 1140s, 1115m, 1085m, 1000m, 915w, 815w, 730m, 665m.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05, 1,15 (2s, 2  $\text{CH}_3\text{-C}(5'')$ ); 1,25, 1,35 (2s, 2  $\text{CH}_3\text{-C}(2'')$ ); 1,30–3,00 (m, 2 H–C(4), 2 H–C(5), 2 H–C(9), 2 H–C(12), 2 H–C(13), OH); 2,40 (s,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ); 3,25–3,75 (m, H–C(8), H–C(4'')); 4,10 (d,  $J = 7$ , 2 H–C(1)); 5,35 (t,  $J = 7$ , H–C(2)); 4,75–5,25 (m, H–C(6), H–C(10)); 7,20–7,90 (m,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ). MS: 121 (1), 119 (1), 88 (9), 86 (64), 84 (100), 59 (2), 49 (12), 47 (18), 43 (3).

(4'S,all-E)-13-(2',2'',5'',5'-Tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-3,7,11-trimethyl-2,6,10-tridecatrien-1-ol ((S)-11) wurde gemäss [15] hergestellt. Ausbeute nach Reinigung 90% farblose Flüssigkeit.  $[\alpha]_D^{25} = +5,77^\circ$  ( $c = 1,04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 3600–3100m, 2980s, 2930s, 2860m, 1445m, 1375s, 1370s, 1270w, 1230m, 1220s, 1200m, 1110m, 1000s, 855w.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ ): 1,07, 1,21 (2s, 2  $\text{CH}_3\text{-C}(5'')$ ); 1,29, 1,39 (2s, 2  $\text{CH}_3\text{-C}(2'')$ ); 1,57, 1,58, 1,65 (3s,  $\text{CH}_3\text{-C}(3)$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}(7)$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}(11)$ ); 1,6–2,25 (m, 2 H–C(4), 2 H–C(5), 2 H–C(8), 2 H–C(9), 2 H–C(12), 2 H–C(13)); 2,7 (m, H–C(13)); 3,63 (dd,  $J = 9, 3,5$ , H–C(4'')); 4,12 (d,  $J = 7$ , 2 H–C(1)); 5,0–5,15 (m, H–C(6), H–C(10)); 5,38 (br. t,  $J = 7$ , H–C(2)). MS: 349 (4,  $M^+ - 15$ ), 306 (1), 288 (4), 245 (1), 220 (2), 202 (8), 189 (5), 187 (5), 175 (3), 161 (13), 153 (23), 135 (38), 121 (28), 119 (24), 107 (38), 93 (44), 81 (78), 71 (100), 59 (29), 43 (33).

Phenyl-[(4'S,all-E)-3,7,11-trimethyl-13-(2',2'',5'',5'-tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-2,6,10-tridecatrienyl]-sulfid ((S)-12). Zu einer Lsg. von 1,05 g (3,9 mmol)  $\text{PBr}_3$  und 0,5 ml Pyridin in 60 ml Petrolether wurden bei  $-10^\circ$  langsam 2,84 g (7,8 mmol) (S)-11 in 10 ml Petrolether getropft. Nach 1 h Rühren bei  $-10^\circ$  wurde mit 60 ml Eis/ $\text{H}_2\text{O}$  versetzt, die org. Phase abgetrennt und die  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase 3mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit 2N HCl, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand (2,82 g gelbe Flüssigkeit) in 5 ml abs. MeOH wurde zu einer Lsg. von 1,03 g (7,8 mmol)  $\text{PhSnA}$  in 15 ml abs. MeOH getropft, 1,5 h bei RT. gerührt und dann mit 100 ml 5% NaOH-Lsg. versetzt. Nach dem Abdestillieren des MeOH wurde die  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase 3mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die vereinigte org. Phase 2mal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand (2,9 g gelbe Flüssigkeit) wurde durch FC an Silicagel (Hexan/ $\text{AcOEt}$  9:1) gereinigt: 2,87 g (80,7%) farblose Flüssigkeit.  $[\alpha]_D^{25} = +9,34^\circ$  ( $c = 0,94$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 2980s, 2935s, 2860m, 1700w, 1520w, 1480m, 1440m, 1380s, 1370s, 1270w, 1235s, 1225s, 1200s, 1110m, 1000m, 925s, 850m, 815m, 695s, 620m.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05, 1,20 (2s, 2  $\text{CH}_3\text{-C}(5'')$ ); 1,30, 1,40 (2s, 2  $\text{CH}_3\text{-C}(2'')$ ); 1,60 (br. s,  $\text{CH}_3\text{-C}(3)$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}(7)$ ,  $\text{CH}_3\text{-C}(11)$ ); 1,80–2,80 (m, 2 H–C(4), 2 H–C(5), 2 H–C(8), 2 H–C(9), 2 H–C(12), 2 H–C(13)); 3,55 (d,  $J = 7$ , 2 H–C(1)); 3,65 (m, H–C(4'')); 4,9–5,3 (m, H–C(6), H–C(10)); 5,35 (br. t,  $J = 7$ , H–C(2)); 7,2–7,5 (m, 5 arom. H). MS: 289 (7), 288 (5), 271 (3), 203 (10), 202 (8), 177 (4), 161 (7), 154 (11), 153 (45), 149 (14), 135 (30), 121 (19), 109 (20), 107 (21), 95 (24), 93 (28), 82 (8), 71 (100), 69 (22), 59 (32), 43 (68), 41 (14).

(3*S*,*all-E*)-2,6,10,14-Tetramethyl-16-(phenylthio)-6,10,14-hexadecatrien-2,3-diol ((*S*)-**13**) wurde nach [15] hergestellt. Ausbeute 91%, farblose Flüssigkeit.  $[\alpha]_D^{25} = -21,6^\circ$  ( $c = 0,91$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 3650–3200 $m$ , 2980 $s$ , 2940 $s$ , 2860 $m$ , 1660 $w$ , 1580 $w$ , 1480 $m$ , 1440 $m$ , 1380 $s$ , 1160 $m$ , 1120 $m$ , 1090 $m$ , 1030 $w$ , 910 $m$ , 690 $w$ , 670 $w$ .  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ ): 1,15, 1,20 (2*s*, 3 H–C(16),  $\text{CH}_3$ –C(2)); 1,60 (br. *s*,  $\text{CH}_3$ –C(6),  $\text{CH}_3$ –C(10),  $\text{CH}_3$ –C(14)); 1,70–2,90 (*m*, 2 H–C(4), 2 H–C(5), 2 H–C(8), 2 H–C(9), 2 H–C(12), 2 H–C(13)); 3,35 (*m*, H–C(3)); 3,55 (*d*,  $J = 7$ , 2 H–C(1)); 4,90–5,25 (*m*, H–C(7), H–C(11)); 5,30 (br. *t*,  $J = 7$ , H–C(15)); 7,10–7,50 (*m*, 5 arom. H). MS: 289 (1), 218 (7), 203 (1), 161 (4), 153 (8), 149 (8), 143 (24), 135 (13), 125 (10), 121 (18), 109 (17), 107 (18), 95 (20), 93 (25), 81 (79), 71 (60), 68 (19), 59 (25), 55 (22), 43 (100), 41 (20).

(14*R*,*all-E*)-14,15-Epoxy-3,7,11,15-tetramethyl-2,6,10-hexadecatrienyl-phenylsulfid ((*R*)-**14**) wurde gemäss [15] erhalten. Ausbeute 32,6%.  $[\alpha]_D^{25} = -8,17^\circ$  ( $c = 0,96$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR (Film): 2990 $m$ , 2960 $s$ , 2925 $s$ , 2855 $m$ , 1580 $w$ , 1475 $w$ , 1440 $m$ , 1380 $m$ , 1320 $w$ , 1240 $w$ , 1110 $w$ , 1020 $w$ , 905 $s$ , 870 $w$ , 650 $w$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,255, 1,295 (2*s*,  $\text{CH}_3$ –C(15), 3 H–C(16)); 1,555–1,725 (*m*,  $\text{CH}_3$ –C(3),  $\text{CH}_3$ –C(7),  $\text{CH}_3$ –C(11)); 1,87–2,20 (*m*, 2 H–C(4), 2 H–C(5), 2 H–C(8), 2 H–C(9), 2 H–C(12), 2 H–C(13)); 2,7025 (*t*,  $J = 6,25$ , H–C(14)); 3,548 (*d*,  $J = 7,5$ , 2 H–C(1)); 5,03–5,18 (2 br. *t*, H–C(6), H–C(10)); 5,31 (br. *t*,  $J = 7,5$ , H–C(2)); 7,08–7,19 (*m*, 5 arom. H). MS: 398 (1,  $M^+$ ), 298 (2), 288 (2), 218 (33), 161 (9), 153 (14), 135 (33), 121 (21), 119 (21), 109 (32), 107 (34), 95 (36), 93 (53), 91 (21), 85 (30), 81 (100), 79 (29), 77 (14), 71 (92), 69 (43), 67 (34), 65 (17), 59 (26), 55 (42), 43 (82), 41 (43).

2-[(1*S*,2*RS*,*all-E*)-4,8,12-Trimethyl-2-(phenylthio)-cyclotetradeca-3,7,11-trienyl]propan-2-ol (**15**). Zu 200 mg (0,5 mmol) (*R*)-**14** in 150 ml frisch getrocknetem THF wurde bei  $-78^\circ$  1 ml (1,5 mmol) BuLi (1,5*M* in Hexan) getropft. Nach 2 h Rühren wurde auf RT. erwärmt und noch 1 h gerührt. Nach Zugabe von 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurde das THF abgedampft, 3mal mit 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und nach dem Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ) eingedampft. FC (Hexan/ $\text{AcOEt}$  9:1) ergab 55 mg (27%) farblose Flüssigkeit. IR (Film): 3680 $w$ , 3600 $w$ , 3560–3300 $m$ , 2980 $s$ , 2930 $s$ , 2850 $m$ , 1720 $w$ , 1655 $w$ , 1600 $w$ , 1580 $w$ , 1475 $m$ , 1440 $s$ , 1385 $s$ , 1150 $w$ , 1025 $w$ , 890 $w$ , 840 $w$ , 690 $w$ , 660 $w$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,05 (*s*,  $\text{CH}_3$ –C(4)); 1,33, 1,35 (2*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 1,53, 1,54 (2*s*,  $\text{CH}_3$ –C(8),  $\text{CH}_3$ –C(12)); 1,92–2,11 (*m*, H–C(1), 2 H–C(5), 2 H–C(6), 2 H–C(9), 2 H–C(10), 2 H–C(13), 2 H–C(14)); 3,95 (*dd*,  $J(2,3) = 10,7$ ,  $J(1, 2) = 8,5$ , H–C(2)); 4,83, 4,92 (2 br. *t*,  $J = 7$ , H–C(7), H–C(11)); 5,18 (br. *d*,  $J = 10,7$ , H–C(3)); 7,23–7,45 (2*m*, 5 arom. H). MS: 398 (2,  $M^+$ ), 289 (8), 288 (3), 271 (4), 231 (37), 203 (9), 177 (8), 176 (8), 163 (8), 161 (11), 153 (17), 149 (19), 147 (17), 135 (43), 134 (15), 133 (17), 121 (30), 119 (21), 109 (30), 107 (38), 95 (35), 93 (48), 81 (100), 79 (24), 71 (74), 69 (30), 67 (26), 55 (22), 43 (43).

(*R*,*all-E*)-Nephtenol (= 2-[(*R*,*all-E*)-4,8,12-Trimethylcyclotetradeca-3,7,11-trienyl]propan-2-ol; (–)-**2**). Ca. 100 mg Na-Metall wurden 30 min in 10 ml *t*-BuOH gerührt, worauf 55 mg (138  $\mu\text{mol}$ ) **15** in 10 ml *t*-BuOH hinzugegeben wurden. Nach 18 h Rühren bei  $90^\circ$  wurde mit 20 ml 10% NaCl-Lsg. verdünnt, 3mal mit 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die org. Phase getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Nach Reinigung durch FC (Hexan/ $\text{AcOEt}$  9:1) und präp. HPLC (Lichrosorb Si60, 5  $\mu\text{m}$ , Hexan/ $\text{AcOEt}$  9:1) verblieben 22 mg (55%) (–)-**2** als klare, farblose Flüssigkeit.  $[\alpha]_D^{20} = -39,6^\circ$  ( $c = 1,11$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; [13]:  $[\alpha]_D = -39,6^\circ$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3610 $w$ , 3020–2800 $m$ , 1480 $w$ , 1385 $w$ , 1370 $w$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,2 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ); 1,25–1,4 (*m*, H–C(1), OH, 1 H–C(6 od. 10)); 1,57 (*m*,  $\text{CH}_3$ –C(4),  $\text{CH}_3$ –C(8),  $\text{CH}_3$ –C(12)); 1,6–1,7 (*m*, 1 H–C(6 od. 10)); 1,85–1,95 (*m*, 1 H–C(10 od. 6)); 1,87–2,3 (*m*, 2 H–C(2), 2 H–C(5), 2 H–C(9), 2 H–C(13), 2 H–C(14), 1 H–C(6 od. 10)); 4,95 (*m*, H–C(7)); 5,01 (*m*, H–C(11)); 5,12 (*m*, H–C(3)).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15,28, 15,53, 15,54, 23,99, 24,64, 27,48, 27,64, 28,26, 28,42, 37,69, 38,81, 39,39, 48,44, 73,93, 124,96, 125,74, 125,93, 133,02, 133,33, 134,02. MS: 290 (5,  $M^+$ ), 272 (63,  $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ), 257 (16), 229 (19), 189 (21), 161 (30), 149 (26), 148 (29), 147 (29), 136 (52), 135 (50), 133 (32), 123 (46), 122 (52), 121 (75), 119 (32), 109 (45), 108 (32), 107 (72), 105 (28), 95 (58), 94 (36), 93 (100), 76 (94), 74 (40), 69 (50), 68 (50), 67 (48), 59 (85), 55 (36).

(*R*,*all-E*)-Cembren A (= (12*R*,*all-E*)-12-Isopropenyl-1,5,9-trimethylcyclotetradeca-1,5,9-trien; (–)-**3**). Zu 20 mg (69  $\mu\text{mol}$ ) (–)-**2** in 5 ml trockenem Pyridin wurden bei RT. unter Rühren 0,1 ml  $\text{SOCl}_2$  gegeben. Nach 2 h Rühren wurde in 50 ml 10% NaCl-Lsg. gegossen und 3mal mit 20 ml Petrolether extrahiert. Die org. Phase wurde mit 2*N* HCl und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. FC (Hexan) ergab 8,5 mg (45%) farblose Flüssigkeit.  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$  ( $c = 0,85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3080 $w$ , 3020–2800 $s$ , 1645 $w$ , 1450 $m$ , 1385 $w$ , 1375 $w$ , 890 $m$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,33–1,42 (*m*, H–C(1)); 1,55–1,61 (*m*, 3 H–C(10), 3 H–C(19), 3 H–C(20)); 1,64–1,82 (*m*,  $\text{CH}_3$ (17), H–C(10)); 1,90–2,32 (*m*, 2 H–C(2), 2 H–C(5), 2 H–C(6), 2 H–C(9), 2 H–C(13), 2 H–C(14), H–C(10)); 4,65 (*m*, H–C(16)); 4,71 (*m*, H–C(16)); 4,95–5,01 (*m*, 1 H); 5,02–5,09 (*m*, 1 H); 5,15–5,21 (*m*, 1 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100,61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 15,25, 15,48, 17,99, 19,31, 23,76, 24,89, 28,22, 32,43, 33,99, 38,94, 39,41, 45,98, 110,10, 121,87, 124,07, 125,90, 133,43, 133,91, 134,79, 149,29. MS: 272 (31,  $M^+$ ), 257 (19), 121 (50), 107 (50), 93 (73), 81 (60), 68 (100), 57 (52), 55 (29).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. J. Weinheimer, C. W. J. Chang, J. A. Matson, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1979**, *36*, 285.
- [2] V. A. Raldugin, V. E. Kozlov, V. M. Chekurov, N. I. Yaroshenko, V. A. Pentegova, *Khim. Prir. Soedin.* **1981**, 733.
- [3] B. Tursch, J. C. Braekman, D. Daloze, M. Kaisin, 'Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives', New York, 1978, Vol. II, S. 247; J. C. Coll, B. F. Bowden, D. M. Tapiolas, R. H. Willis, P. Djura, M. Streamer, L. Trott, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1085; W. Y. Lee, S. A. Macko, L. S. Ciereszko, *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1981**, *54*, 91.
- [4] P. G. McDowell, G. W. Oloo, *J. Chem. Ecol.* **1984**, *10*, 835; G. D. Prestwich, *ibid.* **1984**, *10*, 1219; T. Kato, M. Suzuki, T. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1126.
- [5] A. J. Weinheimer, J. A. Matson, D. van der Helm, M. Poling, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1295.
- [6] W. G. Dauben, G. H. Beasley, M. D. Broadhurst, B. Müller, D. J. Peppard, P. Pesnelle, C. Suter, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4724; O. P. Vig, R. Nanda, R. Gauba, S. K. Puri, *Indian J. Chem., Sect. B* **1985**, *24*, 418.
- [7] M. Kodama, Y. Matsuki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3065; K. Shimada, M. Kodama, S. Itô, *ibid.* **1981**, *22*, 4275.
- [8] T. Kato, T. Kobayashi, Y. Kitaharo, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3285.
- [9] M. A. Tius, A. H. Fauq, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1035; M. A. Tius, A. H. Fauq, *ibid.* **1986**, *108*, 6389.
- [10] P. A. Wender, D. A. Holt, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7771.
- [11] J. A. Marshall, T. M. Jenson, B. S. De Hoff, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4316.
- [12] R. Dumont, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 814.
- [13] F. J. Schmitz, D. J. Vanderah, L. S. Ciereszko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 407; B. Tursch, J. C. Braekman, D. Daloze, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1975**, *84*, 767; Y. Kashman, M. Bodner, Y. Benayahn, *Isr. J. Chem.* **1977**, *16*, 1.
- [14] K. L. Erickson, J. Markstein, K. Kim, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1024.
- [15] C. Arm, R. Schwabe, H. Pfander, *Chimia* **1986**, *40*, 58.
- [16] S. Itô, Jpn. Patent Nr. 52-31049, 1977.
- [17] R. Dumont, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1283.
- [18] M. A. Abdallah, J. N. Shah, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 888.
- [19] H. Pfander, M. Kamber, Y. Battagay-Nussbaumer, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1367.